

Neuropsychologiczna charakterystyka wybranych zespołów otępiennych

Daria Biechowska¹, Edyta Orłowska²

¹Zakład Zdrowia Publicznego Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

²Instytut Psychologii Uniwersytetu Gdańskiego

STRESZCZENIE

W artykule przedstawiono poglądy na temat neuropsychologicznej charakterystyki wybranych zespołów otępiennych, które sklasyfikowano na podstawie ich etiologii. Zaprezentowano wzorzec zaburzeń poznawczych, a także podano ogólne zasady diagnostyki i różnicowania otępień. Podkreślono znaczenie neuropsychologa w zespole diagnostyczno-leczącym chorych z demencją.

Polski Przegląd Neurologiczny 2012; 8 (2): 66–75

Słowa kluczowe: otępienie, diagnoza neuropsychologiczna, zaburzenia poznawcze

Wprowadzenie

Otępienie, inaczej demencję, definiuje się jako zespół nabytych i postępujących zaburzeń psychicznych pojawiających się najczęściej w przebiegu nieodwracalnych chorób mózgu o zróżnicowanej etiologii. Na obraz kliniczny składają się osłabienie sprawności poznawczej chorego, zmiany emocjonalno-osobowościowe oraz zaburzenia psychopatologiczne. Otępieniu mogą towarzyszyć także inne objawy neurologiczne, na przykład zespół parkinsonowski [1].

Jednym z podstawowych kryteriów diagnostycznych otępienia jest postępujący charakter objawów, w odróżnieniu od upośledzenia umysłowego, czyli uwarunkowanego rozwojowo obniżenia ogólnego poziomu intelektualnego z deficytami zdolno-

ści adaptacyjnych. Otępienie dotyczy osób, które po osiągnięciu odpowiedniego poziomu umysłowego utraciły go w wyniku patologicznego procesu mózgowego. Nie należy rozpoznawać otępienia w przypadku ustabilizowanych uszkodzeń mózgu — w przeciwnym razie termin staje się nazbyt ogólny i mało użyteczny klinicznie. W czasie choroby zachodzą bowiem zmiany jakościowe i ilościowe, dlatego otępienie jest procesem, a nie stanem patologicznym [2].

Ostatnio wiele kontrowersji budzi kwestia zakresu zaburzeń poznawczych w otępieniu, które tradycyjnie utożsamia się z uogólnioną deterioracją umysłową i utratą wyuczonych umiejętności w następstwie rozlanego bądź rozsianego uszkodzenia mózgu. Jednak coraz częściej otępienie rozpoznaje się w przypadku wieloletniego narastania wybiórczych zaburzeń; opisano między innymi postępującą afazję, apraksję, agnozę wzrokową. Podłożem takich nietypowych objawów jest asymetryczny proces zwyrodnieniowy mózgu z ogniskowym zanikiem kory, często jedynie fragmentu płata [3].

Otępienie stanowi poważny problem społeczny. W dużej mierze, choć nie tylko, dotyczy osób w podeszłym wieku, których liczba wciąż się zwiększa. Zachorowalność wzrasta z wiekiem, który stanowi najlepiej udokumentowany czynnik ryzyka rozwoju wielu chorób otępiennych, w tym tej najbardziej znanej — choroby Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*). Częstość występowania zaburzeń otępiennych w populacji między 75. a 84. rokiem życia wynosi 11%, natomiast wśród osób powyżej 84 lat, według danych szacunkowych, sięga już 34% [4]. Zakłada się istnienie różnych form tego samego pierwotnie zwyrodnieniowego procesu mózgu [5]. Późny wiek dorosłości czy też opi-

Adres korespondencyjny: dr n. hum. Daria Biechowska
Instytut Psychiatrii i Neurologii
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa
tel: 22 21 82 225, faks: 22 85 89 174
e-mail: dbiechowska@ipin.edu.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2012, tom 8, 2, 66–75
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2012 Via Medica

sywana w piśmiennictwie tak zwana jesień życia, oprócz modyfikacji celów i zadań życiowych, nie się ze sobą zmiany w funkcjonowaniu procesów poznawczych. Podobnie jak większość zjawisk opisywanych w psychologii, także ta sfera życia daje się przedstawić jako kontinuum, począwszy od normalnego funkcjonowania, poprzez formę pośrednią, aż do zaburzeń o nasileniu klinicznym. W przypadku funkcji poznawczych wyróżnia się skojarzone z wiekiem (naturalne) osłabienie funkcjonowania poznawczego (AAMI, *age-associated memory impairment*), łagodne zaburzenia poznawcze (MCI, *mild cognitive impairment*) i otępienie.

Spośród różnych zespołów otępiennych największy lęk starszych osób budzi AD, ponieważ oznacza długofalowe konsekwencje, które mogą wywoływać kryzys zarówno u pacjenta, jak i u najbliższych mu osób. Rozpoznanie AD niesie ze sobą obciążenie całej rodziny. Partnerzy chorych osób często sami wymagają wsparcia. U osób tych dominują głównie żal, lęk, osamotnienie i niepewność co do umiejętności długotrwałej opieki nad chorą osobą [6]. Podatność na zaburzenia nastroju, wyczerpanie bądź nawet wypalenie małżonków nie zawsze jest współmierne z głębokością zaburzeń czy niesprawnością pacjenta. Badacze sygnalizują, że relacja między fizyczną niesprawnością chorego a obciążeniem partnera jest bardzo złożona i nie pozwala bezpośrednio przewidywać, które z osób wspomagających są narażone na większe ryzyko zachorowalności. Widoczne są jednak pewne prawidłowości. Partnerzy osób dotkniętych zaburzeniami mowy częściej doświadczają wyczerpania niż partnerzy osób bez zaburzeń w sferze językowej. Małżonkowie osób wyłącznie z deficytami sensoryczno-motorycznymi mają bardziej optymistyczny obraz przyszłości niż partnerzy osób z zaburzeniami sfery motorycznej, sensorycznej i poznawczej [7].

Ze względu na różnice w procedurze postępowania terapeutycznego, zależne w dużym stopniu od etiologii otępienia, w procesie diagnozy szczególnie ważna jest szczegółowa ocena neuropsychologiczna. Dostarcza ona danych pozwalających na wykrycie prodromalnych objawów otępienia i umożliwia różnicowanie zespołów otępiennych.

Rozwój otępienia w kontekście starzenia się

Przedstawiając charakterystykę neuropsychologiczną zależną od etiologii otępienia należy wspomnieć o czynniku niepowodującym zmian patologicznych, a jednak w dużej mierze zmieniającym funkcjonowanie poznawcze. Jest to wiek badanej

osoby, a dokładniej wejście pacjenta w okres rozwojowy nazywany późną dorosłością bądź starością. Jak podają niektóre źródła, 25–75% starszych osób zgłasza specjalistom subiektywne pogorszenie pamięci. Prawie wszyscy z nich martwią się, że owe zauważalne przez nich bądź ich bliskich objawy mogą świadczyć o początkach AD bądź innego rodzaju otępienia. Badania opinii publicznej wskazują, że ten niepokój jest jednym z najczęściej występujących w populacji osób starszych [8]. Zatem u lekarza bądź psychologa często pada pytanie o to, czy trudności poznawcze u starszej osoby świadczą już o procesie otępiennym. Pojęcie normy funkcjonowania w starszym wieku jest jednak pojęciem niejasnym i niespójnym terminologicznie. Chociaż większość starszych osób z czasem odnotowuje subtelne zmiany w swoim funkcjonowaniu poznawczym, to wiele z nich uważa, że ich sprawność w radzeniu sobie z życiem codziennym, a nawet pamięć nie odbiega od tych sprawności u innych osób w ich wieku. Większość specjalistów nazywa to zmianami poznawczymi związanymi z wiekiem, odwołując się do przeciętnego funkcjonowanie w danej grupie rozwojowej [9]. W piśmiennictwie opisującym te zmiany poznawcze wiele uwagi poświęca się inteligencji pojmowanej dwuczynnikowo, czyli zdolnościom skrytalizowanym i inteligencji płynnej. Jeszcze do niedawna popularny był pogląd zakładający nieuchronną deteriorację intelektualną [10]. Jednak wiele danych empirycznych przeczy temu założeniu i obecnie podkreśla się istnienie obszarów, w których człowiek nabywa sprawność do późnej starości. Niewątpliwie, z wiekiem postępuje spowolnienie elementarnego tempa przetwarzania informacji oraz zmniejsza się pojemność pamięci operacyjnej, co prowadzi do nieuchronnego obniżenia poziomu inteligencji płynnej [10, 11]. Istotne jest także pogorszenie efektywności percepcji oraz ograniczenie zasobów uwagi [12–15]. U osób w podeszłym wieku obserwuje się także ograniczenia w wykonaniu niektórych czynności z zakresu zdolności wzrokowych i przestrzennych [13, 15]. Badacze sygnalizują pojawianie się ograniczeń w wykonywaniu zadań angażujących inteligencję płynną już w wieku 35–40 lat, choć trudności te obejmują przede wszystkim rozumowanie [16]. Ponadto u starszych osób obserwuje się spadek efektywności wykonania zadań związanych z szybkością oraz radzeniem sobie z problemami abstrakcyjnymi [17]. Jednak wszystkie te zmiany są kompensowane przez dość długo utrzymujące się na stałym wysokim poziomie zdolności skrytalizo-

wane [10]. Świadczą o tym zarówno wyniki poprzecznych badań klinicznych, jak i podłużnych badań nad poziomem inteligencji, które wskazują na stałość średniej sprawności intelektualnej do około 60. roku życia [10]. Prawdopodobnie jest to wynikiem zmiany roli zdolności abstrakcyjno-logicznych i bardziej pragmatycznych w funkcjonowaniu codziennym osób starszych. Według Kaufmana (za: [18]) średni poziom inteligencji skrytalizowanej wzrasta do około 50. roku życia, łagodnie maleje do około 75. roku życia, a następnie wyraźnie się obniża. Dużą stabilnością w znaczeniu rozwojowym cechują się zwłaszcza zdolności werbalne [10].

Wpływ wieku na funkcjonowanie poznawcze nie przybiera formy jednolitego wzorca, między innymi ze względu na zróżnicowane tempo starzenia się poszczególnych struktur mózgu [11]. Jeżeli jedna z funkcji poznawczych jest bardziej osłabiona niż inne, można mówić o wydzieleniu odrębnej kategorii objawowej. Przykładem tego może być zjawisko skojarzonego z wiekiem osłabienia pamięci (AAMI). Kryteria diagnostyczne AAMI obejmują: wiek powyżej 50. roku życia, wykluczenie otępienia, zachowany odpowiedni poziom inteligencji, skargi pacjenta na stopniowe pogorszenie pamięci od wczesnej dorosłości i obiektywne wskazówki pogorszenia pamięci w testach neuropsychologicznych. Z międzykulturowych badań Crooka (za: [19]), obejmujących bardzo liczne grupy badanych, wynika, że na AAMI jest narażonych 40% osób między 50. a 59. rokiem życia, ponad 50% osób między 60. a 69. rokiem życia oraz aż do 80% osób po 80. roku życia.

Wyniki obecnych badań dotyczących starzenia się i otępienia wskazują, że istnieje stan pośredni między pogorszeniem funkcji poznawczych związanych z wiekiem a otępieniem nazywany łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (MCI). Opisują one stan kliniczny, w którym pacjenci mają większe zaburzenia pamięci niż te, których można się spodziewać w przebiegu normalnego starzenia się, natomiast nie osiągają one nasilenia umożliwiającego rozpoznanie otępienia w rodzaju AD [20]. Obecnie coraz częściej MCI jest rozpoznawane jako samodzielna jednostka kliniczna, która jest znacznie bardziej różnorodna niż przedkliniczna faza AD. Heterogenna etiologia łagodnych zmian poznawczych warunkuje występowanie wielu obrazów klinicznych tego zespołu, w tym postaci o stabilnym przebiegu i odwracalnej postaci. Można wyróżnić trzy podtypy MCI: pierwszy wiąże się głównie z zaburzeniem pamięci (amnestyczne

MCI), w drugim podtypie przeważają dysfunkcje wykonawcze, natomiast w trzecim, mieszanym, łączą się różne objawy [21]. Najczęściej spotykanym w piśmiennictwie wyjaśnieniem tej heterogeniczności jest odmienny patomechanizm mózgowy każdego z wymienionych wyżej podtypów MCI, co wiąże się także z różnicami w prognozie dla pacjenta [22]. W wypadku MCI z przewagą problemów pamięciowych oraz dysfunkcji wykonawczych w przyszłości można się spodziewać rozwoju AD. Natomiast podtyp z mniej specyficznymi, czyli mieszanymi, zaburzeniami sugeruje raczej proces naczyniopochodny. Wydaje się jednak, że postać amnestyczna zdarza się zdecydowanie rzadziej niż mieszana, w której występują zaburzenia kilku funkcji poznawczych [23].

Kryteria diagnostyczne amnestycznego MCI, które w 1999 roku zaproponowali Petersen i wsp. [24], obejmują: skargi na upośledzenie pamięci, zwykle potwierdzone przez kogoś z otoczenia pacjenta, obiektywnie stwierdzone pogorszenie pamięci, zasadniczo zachowane globalne funkcjonowanie poznawcze, brak istotnych zaburzeń w codziennej aktywności życiowej oraz brak otępienia. Pacjenci z MCI zgłaszają pogorszenie pamięci lub innych funkcji poznawczych, zwykle zauważalne dla otoczenia. Około 20% osób powyżej 65. roku życia cierpi na MCI, co świadczy o 4-krotnie większej częstości występowania tych zaburzeń niż otępienia [25]. Warto podkreślić, że MCI mogą towarzyszyć objawy psychopatologiczne, takie jak zaburzenia nastroju, na przykład depresja, apatia czy zaburzenia lękowe. Zgodnie z wynikami badań występowanie depresji u pacjentów z MCI ocenia się na 12–20%. Objawy takie częściej występują u osób z MCI niż u zdrowych osób w starszym wieku, a jednocześnie rzadziej niż u chorych z otępieniem. Wskazuje to raczej na kontinuum zmian behawioralnych niż na odrębną charakterystykę kliniczną (za: [11, 26]). W wielu badaniach MCI i depresję przedstawia się jako niezależne czynniki ryzyka otępienia, lecz dotychczas nie oceniono, czy istnieje łączny wpływ tych dwóch czynników ryzyka, jeżeli współwystępują.

Zarówno AAMI, jak i MCI obejmują zmiany w funkcjonowaniu poznawczym, dotyczące zwłaszcza pamięci, przy względnie niezaburzonych funkcjonowaniu w życiu codziennym i ogólnej sprawności intelektualnej. Pojawia się więc pytanie o możliwości różnicowania między nimi. Dodatkowym problemem diagnostycznym jest prognoza rozwoju otępienia w kontekście wyżej opisanych zmian związanych z wiekiem. Choć badacze nie

są co do tego zgodni, wydaje się, że u części osób z AAMI istnieje ryzyko dalszego pogorszenia funkcjonowania poznawczego w kierunku MCI bądź AD [27].

Wyniki badań porównawczych wskazują różnice w funkcjonowaniu poznawczym między osobami z AAMI, osobami z MCI i tymi z AD. Wszystkie te grupy charakteryzuje pogorszenie funkcjonowania pamięci. Tym, co je różnicuje, jest nasilenie zaburzeń amnestycznych, a właściwie tempo obserwowanych zmian — od utrzymania sprawności poznawczej na względnie stałym poziomie, poprzez wolno postępujące zaburzenia pamięci, aż do jej szybkiej deterioracji. W piśmiennictwie podkreśla się odmienną patomechanizm kryjącego się pod obserwowalnymi zmianami w funkcjonowaniu pamięci u osób z AAMI i AD. W AD obejmuje on brak konsolidacji nowego materiału w pamięci, w rezultacie czego nieprawidłowości dotyczą przechowywania informacji. W związku z tym w badaniu neuropsychologicznym osoby z AD mają trudności ze spontanicznym przypominaniem i późniejszym rozpoznawaniem wcześniej eksponowanych treści. Pojawiają się u nich także trudności w procesie kodowania informacji. Chory z otępieniem alzheimerowskim są mało odporni na dystraktory i mają słabą podzielność uwagi, co sprawia, że gorzej wypadają w testach pamięci operacyjnej. Natomiast u osób z AAMI patomechanizm zaburzeń dotyczy raczej wydobywania z pamięci właściwie zakodowanych informacji, co przekłada się na wyniki uzyskiwane w testach wymagających szybkiego dostępu do przechowywanej wiedzy [11].

Etiologia AAMI, MCI i AD jest odmienna [27, 28], co znajduje swoje odzwierciedlenie w kierunkach badawczych. W przypadku otępień autorzy publikacji na ten temat koncentrują się wokół tempa zmian [27, 29–31], natomiast MCI i AAMI są raczej rozpatrywane w kontekście ryzyka pogorszenia funkcjonowania i w konsekwencji wystąpienia otępienia alzheimerowskiego [32]. Badacze koncentrują się na określeniu predyktorów zmian funkcjonowania poznawczego, które mogłyby wspomóc diagnostę w określeniu ryzyka wystąpienia konwersji MCI w otępienie. Funkcjami pełniącymi taką rolę mogą być, według niektórych badaczy, pamięć epizodyczna i semantyczna oraz funkcje wykonawcze [20, 30]. W piśmiennictwie podkreśla się, że werbalna pamięć epizodyczna jest najbardziej czuła na zmiany patologiczne w obrębie OUN i w związku z tym pogarsza się ona średnio dwa razy szybciej niż funkcje wykonawcze

i pięć razy szybciej niż pamięć semantyczna. Jest ona wiązana ze strukturami hipokampa i połączeniami układu limbicznego. Jednocześnie ubytki w obrębie hipokampów są typowe dla AD [33]. Dlatego pogorszenie się pamięci epizodycznej uznawane jest za predyktor nawet w prodromalnej fazie AD 3–8 lat przed jej zdiagnozowaniem [34]. W badaniach Mungasa [27] zaobserwowano natomiast istotną różnicę w tempie deterioracji w obrębie pamięci semantycznej i funkcji wykonawczych u osób z otępieniem i MCI, ale nie w przypadku osób z AAMI. Tempo pogorszenia funkcjonowania pamięci epizodycznej nie różnicowało osób z AAMI, osób z MCI i chorych z otępieniem. Upośledzenie pamięci we wczesnej AD charakteryzuje się ograniczeniem zdolności do korzystania z zasobów pojęciowych i semantycznych, a także przechowywania nowo wyuczonych informacji oraz ich odtwarzania z odroczeniem [11, 35]. Pamięć semantyczna wykazuje największą stabilność w badaniach podłużnych. Jako zdolność skryształizowana jest względnie odporna na czynniki związane z wiekiem powodujące deteriorację poznawczą. Funkcje wykonawcze i pamięć epizodyczna zalicza się do zdolności płynnych, a więc i bardziej wrażliwych na zmiany [27]. Arnaiz i wsp. [35] wykazali, że dla różnicowania między MCI a AD istotna jest nie tylko ocena pamięci semantycznej, ale też funkcji wzrokowo-przestrzennych i uwagi. Osoby z otępieniem alzheimerowskim gorzej wykonują próby rysunkowe i mają trudności w kontrolowaniu czynności jednoczesnych.

Klasyfikacja zespołów otępiennych

W opisie i systematyzacji zespołów otępiennych wyróżnia się wiele kryteriów klasyfikacyjnych. Często autorzy posługują się kryterium lokalizacyjnym, ponieważ procesy otępienne różnią się umiejscowieniem wywołującego je uszkodzenia mózgu. Zgodnie z tym kryterium wyróżnia się otępienia korowe, podkorowe oraz korowo-podkorowe, mieszane. Podział ten jest jednak umowny, bowiem zazwyczaj obserwuje się jedynie przewagę ubytków w korze bądź strukturach podkorowych (za: [1]). Kolejna klasyfikacja zespołów otępiennych uwzględnia ich charakterystykę objawową, tj. dominujące od początku choroby objawy, do których stopniowo dołączają inne. Systematyzację otępień umożliwia także etiopatogeneza, na podstawie której wyróżnia się otępienia na tle zwyrodnieniowym, naczyniowym, neuroinfekcyjnym czy toksycznym. W niniejszym artykule posłużono się tą ostatnią, ponieważ ma swoje

bezpośrednie odzwierciedlenie w epidemiologii omawianych zespołów otępiennych. Za najczęstszą przyczynę otępienia uznaje się choroby zwyrodnieniowe mózgu. Choroba Alzheimera odpowiada za 50–70% przypadków, otępienie czołowo-skroniowe (FTD, *frontotemporal dementia*) — za 20–25%, a otępienie z ciałami Lewy’ego (DLB, *dementia with Lewy bodies*) — za 10–30%. Drugą co do częstości występowania grupą etiologiczną wywołującą otępienia są choroby naczyń mózgowych, które odpowiadają za 10–15% wszystkich zachorowań. Pozostałe kilka procent, z konieczności pominięte w niniejszym opracowaniu, to kilkadziesiąt innych schorzeń, w większości potencjalnie odwracalnych, neuroinfekcyjnych i toksycznych, takich jak na przykład zatrucia alkoholowe, zaburzenia metaboliczne czy infekcje wirusowe i bakteryjne [36, 37]. Ten typ otępień jest bardzo zróżnicowany zarówno pod względem etiologicznym, jak i objawowym. Ze względu na ograniczoną objętość niniejszej pracy autorki skoncentrowały się na omówieniu najczęściej występujących grup otępień.

Kolejno przedstawiono etiologię i zmiany poznawcze właściwe dla wybranych zespołów otępiennych oraz ich diagnostykę różnicową.

Otępienia zwyrodnieniowe

Mimo postępu technologicznego i nowych, umożliwiających coraz dokładniejszy wgląd w funkcjonowanie i strukturę mózgu, technik neuroobrazowania nie ma metod badań umożliwiających stuprocentowo pewne ustalenie etiologii otępienia. Jedynie sekcja mózgu uprawnia do dokonania pewnego rozpoznania na przykład AD. Istnieją jednak zestawy testów neuropsychologicznych, badań laboratoryjnych i radiologicznych, które z dużym prawdopodobieństwem pozwalają rozpoznać konkretny zespół otępienny. Grupę otępień zwyrodnieniowych wyodrębniono na podstawie podobnego etiologicznie procesu zwyrodnienia mózgu. Mimo to zaliczane do tej grupy zespoły otępienne nie są jednorodne, ponieważ zmiany zwyrodnieniowe obejmują różne struktury i układy czynnościowe mózgu, co wpływa na brak jednolitego obrazu klinicznego.

Choroba Alzheimera

Choroba Alzheimera jest pierwotnie zwyrodnieniową chorobą mózgu, spowodowaną odkładaniem się w nim białek o patologicznej strukturze, powodujących zanik neuronów i ich połączeń. Klinicznie przejawia się zaburzeniami pamięci, zachowa-

nia i niemożnością prawidłowego funkcjonowania w codziennym życiu. W przebiegu klinicznym AD najczęściej wyróżnia się 3 stadia w zależności od czasu trwania objawów i stopnia zaawansowania choroby [38]. Faza pierwsza, określana mianem otępienia łagodnego, charakteryzuje się częstym powtarzaniem na przykład pytań, zapominaniem niedawnych wydarzeń, słabym lub zniesionym przypominaniem dowolnym. Towarzyszą temu trudności w odnajdywaniu słów, bez zaburzeń w rozumieniu mowy. Chorzy mają niewielkie problemy w zarządzaniu pieniędzmi, zakupach, ocenie sytuacji, popełniają błędy w liczeniu. Czasami pojawiają się apatia, depresja, drażliwość oraz obojętność. W fazie drugiej — otępieniu średnio zaawansowanym — występują niemożność przypominania oraz rozpoznawania. Pojawiają się także częste trudności w odnajdywaniu słów i w rozumieniu mowy oraz wyraźne zaburzenia w rysowaniu konstrukcyjnym. Poza domem pacjent musi się poruszać z inną osobą oraz ma problemy z samoobsługą, na przykład z ubieraniem się. Trzecią fazę, czyli otępienie bardzo zaawansowane, charakteryzują: niemożność przypominania i rozpoznawania, bardzo ubogi zasób słów i nierozumienie mowy, niemożność rysowania i kopiowania, trawienia do własnego domu, samodzielnego ubierania się, wykonywania codziennych czynności toaletowych i dbania o higienę osobistą. Niektórzy chorzy mogą być pobudzeni, drażliwi i agresywni (za: [38]).

Ocena neuropsychologa jest bardzo przydatna przede wszystkim w bardzo wczesnym okresie choroby. Psycholog szczegółowo bada, jakiego rodzaju funkcje poznawcze są zaburzone, definiuje rodzaj zaburzeń pamięci, stwierdza apraksję oraz zaburzenia wzrokowo-przestrzenne. Może się też pokusić o próbę lokalizacji zmian i wykluczyć możliwe objawy czynnościowe. W tym okresie należy ustalić, jaki jest faktyczny stopień samodzielności chorego i jego funkcjonowania. Do dalszych zadań neuropsychologa należy rozpoznawanie rodzajów deficytów pamięci (amnezji), afazji (ekspresji i rozumienia mowy), apraksji (w uproszczeniu: niemożności wykonywania złożonych ruchów mimo zachowanych funkcji ruchowych) i agnozji, czyli zaburzenia rozpoznawania przedmiotów i zjawisk.

Otępienie czołowo-skroniowe

Otępienie czołowo-skroniowe to choroba niejednorodna klinicznie, genetycznie i morfologicznie [39]. W 30–50% przypadków jest uwarunkowana genetycznie, przeważnie dziedzicząc się w sposób

autosomalny dominujący. Równie często występuje u kobiet i u mężczyzn [40]. Wyróżnia się dwa warianty FTD — czołowy i skroniowy. Poniżej przedstawiono ich skrótową charakterystykę.

Przykładem **wariantu czołowego FTD** jest choroba opisana przez Picka w 1892 roku. W tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) i rezonansie magnetycznym (MR, *magnetic resonance*) stwierdza się zanik w obrębie płatów czołowych i skroniowych dotyczący bruzdy Sylwiusza — czasami asymetrycznie, częściej po lewej stronie, a także poszerzenie rogów przednich i skroniowych komór bocznych z zachowaniem szerokości rogów tylnych [37, 40]. W badaniu neurologicznym wczesnie pojawiają się objawy deliberacyjne, zespołu parkinsonowskiego i zespołu mózdkowego [41].

Chorobę Picka, jako objawy osiowe, cechują postępująca afazja i zaburzenia osobowości. Początek choroby pojawia się między 40. a 80. rokiem życia i trwa 2–17 lat, a jej przebieg powoli postępuje. Początkowo pojawiają się zmiany osobowości, nastroju, napędu i zaburzenia zachowania [39]. Do częstych objawów należą odhamowanie, zanik reakcji lękowych i zaburzenia popędów (łaknienia i seksualnego), nazywane zespołem Klüvera-Bucy’ego. Pacjenci często są pozbawieni dystansu, bezkrytyczni, nieodpowiedzialni, wesołowaci lub nieadekwatnie depresyjni; czasami występują urojenia. Bywają oni apatyczni albo pobudzeni i konfliktowi. Powyższe społeczne zachowania powodują, że chorzy ci często są leczeni na szpitalnych oddziałach psychiatrycznych. W badaniu neuropsychologicznym dominują zaburzenia uczenia się, niemożność zapamiętywania i rozpoznawania twarzy (prozopagnozja) oraz trudności w myśleniu abstrakcyjnym.

Wariant skroniowy FTD dotyczy około 20% chorych z FTD i charakteryzuje się zanikiem w obszarze przedniej skroni i podstawy płatów czołowych. W badaniu tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT, *single photon emission-computed tomography*) w wymienionych okolicach stwierdza się asymetryczną hipoperfuzję. Jeżeli zanik dotyczy przede wszystkim lewej skroni, to w obrazie klinicznym dominuje afazja, jeżeli natomiast w prawej, to przeważają zaburzenia zachowania, sztywność, trudności w myśleniu abstrakcyjnym i nadwrażliwość wzrokowa. W wariantie skroniowym klinicznie wyróżnia się dwie podjednostki chorobowe. Pierwsza to **afazja pierwotna postępująca** (PPA, *primary progressive aphasia*), w której zanik mózgu jest asymetryczny, obejmując lewy płat skroniowy i/lub czołowy. U chorych

z PPA stwierdza się brak płynności mowy, przy zachowanym jej poprawnym rozumieniu. Ich wypowiedzi są agramatyczne; pojawiają się trudności w powtarzaniu słów, czytaniu i pisanii. Zaburzenia ekspresji mowy stanowią wczesny objaw i dominują w przebiegu choroby. Pozostałe procesy poznawcze mogą przebiegać prawidłowo lub być względnie zachowane [11].

Drugą jednostką chorobową jest **otępienie semantyczne** (SD, *semantic dementia*). W tym przypadku zanik obejmuje głównie przednie części obu płatów skroniowych. W obrazie klinicznym zwracają uwagę głębokie zaburzenia pamięci semantycznej i utrata pamięci słownej. Jednocześnie pamięć epizodyczna (pamięć zdarzeń z własnego życia) zwykle jest zachowana. Cechą charakterystyczną jest płynna mowa z tendencją do wielomówności i jednocześnie zubożonym zasobem słownictwa o niewielkiej zawartości informacyjnej (tzw. pusta mowa). Dominują trudności z wyszukiwaniem nazw, natomiast struktura gramatyczna wypowiedzi pozostaje względnie poprawna. Zaburzenia zachowania są podobne do opisywanych w wariantcie czołowym FTD (za: [42]).

Otępienie z ciałami Lewy’ego

Proces zwyrodnieniowy wywołujący DLB jest spowodowany pojawianiem się rozsianych w korze i podkorowo wewnątrzkomórkowych wtrętów białkowych powodujących złogi, określanych mianem ciał Lewy’ego. Są one zbudowane z synukleiny. Podobne złogi, choć o innej lokalizacji w mózgu, występują w PD. W związku z tym oba te schorzenia zalicza się do tak zwanych synukleinoopatii. W obrazie histopatologicznym mózgu pacjentów z DLB można zauważyć wiele innych zmian strukturalnych, takich jak nieprawidłowe neuryty, zwyrodnienie neurofibrylarne czy zmiany gąbczaste. Niektóre z nich są identyczne z tymi, które stwierdza się u chorych z AD. Częstość występowania DLB jest związana z wiekiem i najczęściej ujawnia się po 60. roku życia [43]. W przebiegu DLB typowe są objawy psychopatologiczne (zespoły psychotyczne i zaburzenia zachowania). Zwykle pierwszymi zwiastunami choroby są drażliwość i chwiejność emocjonalna. Potem może pojawić się agresja, a w późniejszych fazach choroby często występuje apatia. W klinicznych kryteriach diagnostycznych [36] jednym z 3 niezbędnych do rozpoznania DLB objawów są powtarzające się halucynacje (omamy) wzrokowe, które są wyraźne i szczegółowe. Często ich treścią są pełne kolorów, trójwymiarowe obrazy zwierząt i dzieci nawiedza-

jących dom pacjenta. W trakcie występowania halucynacji pacjenci są wobec nich mało krytyczni. Często cierpią także na zaburzenia depresyjne i senność, które negatywnie wpływają na funkcjonowanie poznawcze. Kolejnymi objawami DLB są parkinsonizm (w pierwszych etapach choroby objawia się on symetrycznym wzmożonym napięciem mięśniowym, a nie drżeniem) i wahania nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych, szczególnie uwagi [36]. Zachowane są natomiast pamięć, zwłaszcza semantyczna, ekspresja i rozumienie mowy oraz praxis. Zaburzenia funkcji poznawczych w DLB obejmują także dysfunkcje wykonawcze, trudności w rozwiązywaniu problemów i zaburzenia wzrokowo-przestrzenne. We wczesnych fazach choroby pacjenci mogą ujawniać deficyty poznawcze naprzemiennie z okresami niezaburzonego funkcjonowania poznawczego. Zmiany te mogą się pojawiać gwałtownie (minuty lub godziny) albo powoli (tygodnie lub miesiące). W późnych fazach choroby obraz kliniczny DLB stabilizuje się.

Otępienie w chorobie Parkinsona

Choroba Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) jest spowodowana ubytkiem neuronów oraz tworzeniem się ciał Lewy'ego (*por. wcześniej*) w pozostałych neuronach w pniu mózgu, w istocie czarnej, brzusznej części nakrywki i miejscu sinawym, w mniejszym zaś stopniu — w strukturach korowych, zwłaszcza w płatach skroniowych i czołowych. Zaburzenia neurochemiczne natomiast obejmują głównie niedobór dopaminy, a w mniejszym stopniu dotyczą nieprawidłowości w układach serotonergicznym, noradrenergicznym i cholinergicznym [43].

Czynnikiem obniżającym wartość diagnostyczną metod neuropsychologicznych jest depresja współwystępująca u co drugiej osoby z PD [44]). Modyfikuje ona tempo wykonywania zadań testowych i skutkuje obrazem klinicznym określanym w piśmiennictwie mianem pseudodemencji. Do objawów charakterystycznych dla otępienia w chorobie Parkinsona (PDD, *Parkinson's disease with dementia*) zalicza się spowolnienie funkcji psychicznych i myślenia, bez objawów afazji. Zwykle już we wczesnej fazie choroby stwierdza się zaburzenia poznawcze obejmujące funkcje wzrokowo-przestrzenne, spowolnienie myślenia i przetwarzania informacji, określane jako bradyfrenia, oraz dysfunkcje wykonawcze. Szczególnie charakterystyczne jest występowanie sztywności poznawczej i trudności w myśleniu abstrakcyjnym oraz plano-

waniu czynności. Pamięć w PDD nie jest zaburzona w takim stopniu, jak w AD. Wyjątkiem są dość wcześnie pojawiające się zaburzenia pamięci proceduralnej. Większość autorów zgadza się co do tego, że osoby z PDD nie mają trudności z kodowaniem informacji, a jedynie z ich wydobywaniem [44]. Świadczą o tym badania z zastosowaniem prób rozpoznawania i duża skuteczność podpowiedzi podczas wydobywania informacji z pamięci. Ponadto w PDD mogą się pojawić zaburzenia fluencji słownej oraz uproszczenie składni językowej, przy zachowanych prostych funkcjach językowych (powtarzanie, rozumienie, ekspresja słów) [45].

Otępienie naczyniopochodne

Otępienie naczyniopochodne (VaD, *vascular dementia*) jest następstwem choroby serca bądź naczyń mózgowych [46, 47]. W piśmiennictwie najczęściej opisuje się obraz kliniczny typowy dla otępienia wielozawałowego, obejmujący między innymi: gwałtowny początek choroby, jednostronne objawy sensomotoryczne, upośledzenie funkcji wykonawczych. Natomiast najczęstsza postać VaD jest wiązana z uszkodzeniem połączeń przedczołowo-podkorowych [47]. Różnicowanie między AD i VaD nie jest proste, zwłaszcza że pojawiły się dowody na podobieństwa etiologiczne tych dwóch typów otępienia. Sugeruje się, że zarówno AD, jak i VaD może łączyć podobny proces neurodegeneracji, który ma podłoże naczyniowe. Wspólne są także niektóre czynniki ryzyka, takie jak nadciśnienie tętnicze, miażdżycy, cukrzyca czy palenie tytoniu. Co więcej, dane z analiz neuropatologicznych wykonywanych *post mortem* ujawniły, że u ponad 30% pacjentów z rozpoznaną AD występowały oznaki choroby naczyniowej mózgu, a u 40% pacjentów z VaD — zmiany typowe dla AD [46]. Wyjaśniałoby to problemy diagnostyczne i podobny klinicznie profil zmian poznawczych. Badacze sygnalizują potrzebę przeprowadzenia badań porównawczych uwzględniających podtypy VaD (*multi-infarct dementia*, VaD poudarowe, VaD korowe, chorobę małych naczyń, chorobę Binswanger), które jest heterogeniczne pod względem kryteriów diagnostycznych i objawów poznawczych. Z tego też powodu ta grupa zaburzeń wymyka się klasyfikacjom lokalizacyjnym stosowanym w systematyzacji zespołów otępiennych, choć przez niektórych badaczy jest ona zaliczana do grupy otępień podkorowych [47] bądź mieszanych podkorowo-korowych [43]. Otępienie naczyniopochodne zwykle charakteryzuje się jako zaburzenie nagłe występujące i o zmiennej intensywności ob-

jawów. Typowe w obrazie klinicznym jest stopniowe pogorszenie pamięci i 2 lub 3 innych funkcji poznawczych. Konieczne jest również medyczne potwierdzenie choroby naczyniowej mózgu [46]. Z kolei oznakami afektywnymi przypisywanymi VaD są depresja, urojenia i apatia [48].

Diagnostyka różnicowa otępień

Obecnie medycyna nie dysponuje metodami przesiewowymi, które pozwalałyby na skuteczne różnicowanie między wszystkimi rodzajami otępień. Dokonanie właściwego rozpoznania zależy od zintegrowania informacji uzyskanych w badaniach klinicznych — ocenie stanu fizykalnego i neurologicznego — oraz ogólnej oceny stanu psychicznego, a także wnikliwej diagnozy neuropsychologicznej [43]. Rozpoznanie otępienia jest zadaniem zespołu składającego się z lekarza i neuropsychologa, szczególnie we wczesnym okresie choroby lub w przypadkach nietypowych. Podstawą oceny w badaniu neuropsychologicznym są wyniki pojedynczych testów lub ich baterii, określające stopień zaburzeń poszczególnych funkcji poznawczych. Aby dokonać rozpoznania otępienia, w badaniu neuropsychologicznym należy również uwzględnić ocenę stanu emocjonalnego i dokładny wywiad dotyczący narastania objawów (przebiegu choroby) oraz codzienną aktywność chorego i jego funkcjonowanie społeczne.

Szczególnie istotne jest rozpoznanie różnicowe, w którym najczęściej poszczególne zespoły otępienia porównuje się z otępieniem alzheimerowskim, ponieważ AD jest chorobą o dość dokładnie sprecyzowanych kryteriach diagnostycznych (por. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision* [ICD-10], *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* [DSM-IV]) i stanowi pewien standard przebiegu otępienia. Poniżej zamieszczono syntetyczny opis najbardziej popularnych w neuropsychologii zestawień diagnostyczno-różnicowych.

Otępienie alzheimerowskie a otępienie czołowo-skroniowe

Czynnikami różnicującymi AD i FTD są zaburzenia wzrokowo-przestrzenne. Pojawiają się one już na początku AD, natomiast w FTD stwierdza się je rzadko. W FTD w obrazie klinicznym dominują objawy zespołu (płata) czołowego, tj.: rozhamowanie, hiperoralność, zaburzenia językowe, perseweracje i echolalia, natomiast w AD na pierw-

szy plan wysuwają się zaburzenia pamięci [2, 49]. Przesądzają wyniki badania neuropsychologicznego i neuroobrazowania strukturalnego (CT i MR), a przede wszystkim SPECT, które w FTD wykazują odmienny niż w AD profil topograficzny uszkodzenia mózgu. W FTD zarówno zanik, jak i zmniejszenie przepływu obserwuje się w obrębie płatów czołowych i przednich części płatów skroniowych. Z kolei w AD zmiany strukturalne dotyczą głównie płatów skroniowych i układu limbicznego, a upośledzenie przepływu występuje w płatach ciemieniowych i skroniowych [50]. W testach do oceny pamięci i nazywania, w porównaniu z AD, pacjenci z FTD uzyskują więcej punktów. Zdolności wzrokowo-przestrzenne są raczej zachowane. U niektórych chorych wcześniej pojawiają się zaburzenia językowe, tak jak w oryginalnym przypadku opisanym przez Picka.

Otępienie alzheimerowskie a otępienie z ciałami Lewy'ego

Neuropsychologiczne obrazy AD i DLB istotnie się różnią. W przypadku DLB zachowane są funkcje pamięciowe przy zaburzeniach obejmujących głównie funkcje wzrokowo-przestrzenne i uwagę. Zwłaszcza na początkowym etapie choroby nad dysfunkcjami poznawczymi przeważają objawy psychotyczne (omamy, urojenia), co niekiedy skutkuje błędnym rozpoznaniem nieuwzględniającym otępienia. Zmienna intensywność objawów jest charakterystyczna zarówno dla DLB, jak i VaD i w praktyce medycznej może prowadzić do mylnej diagnozy.

Otępienie alzheimerowskie a otępienie w chorobie Parkinsona

Czynnikami różnicującymi PDD i AD są między innymi funkcje wykonawcze i językowe. Pacjenci z AD charakteryzują się szybszym tempem przetwarzania informacji oraz większą liczbą problemów w rozumieniu mowy i nazywaniu. Konsekwencją jest występowanie afazji u osób z AD, natomiast u chorych z PDD zwykle stwierdza się dysartrię. Chorzy z AD popełniają też więcej błędów polegających na rozpoznaniu nowego bodźca jako już wcześniej prezentowanego. Otępienie w chorobie Parkinsona charakteryzuje się także zaburzeniami pamięci proceduralnej przy względnie zachowanej pamięci semantycznej, natomiast w AD obserwuje się przeciwny wzorec problemów mnesticznych [11].

Otępienie alzheimerowskie a otępienie naczyniopochodne

W licznych badaniach wykazano, że AD wiąże się z problemami z pamięcią w daleko większym stopniu niż VaD, lecz w mniejszym stopniu z zaburzeniami funkcji wykonawczych. Istnieją jednak doniesienia, w których tych związków nie potwierdzono, jak na przykład badania zespołów Almkvistä, Fahlandera i Taylora (za: [46]). W piśmiennictwie poświęconym diagnostyce różnicowej ważne miejsce zajmują prace systemowe i wykorzystujące metaanalizę danych uzyskanych przez różnych badaczy. Już dość wcześnie wskazywano w nich na pewne dyskretne różnice między obrazem klinicznym VaD i AD. Almkvist [51] pisał o nasilonych trudnościach w odnajdywaniu słów, liczniejszych pomyłkach typu intruzji oraz w większym stopniu zachowanych: fluencji słownej, funkcjach motorycznych, uwadze i funkcjach wykonawczych u osób z AD w porównaniu z pacjentami z VaD. W kolejnej pracy przeglądowej podkreślano podobieństwa między tymi otępieniami, obejmujące uwagę, funkcje językowe, formułowanie sądów i rozumowanie, oraz gorsze funkcjonowanie pamięci długotrwałej u osób z AD, przy mniej zaburzonych funkcjach wykonawczych [46, 52]. Osoby z AD trafniej rozpoznają emocjonalne wyrazy twarzy i przypisują właściwe do sytuacji stany emocjonalne. W porównaniu z osobami z VaD mają natomiast nasilone trudności w przypominaniu materiału słownego, co prawdopodobnie odzwierciedla uszkodzenia płata skroniowego i systemu limbicznego [48]. Argumentem przemawiającym za rozpoznaniem VaD może być obciążający wywiad świadczący o rozwijającej się miażdżycy lub obecności innych rzadszych chorób naczyń, stwierdzenie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, przebytych zawałów serca i udarów mózgu bądź typowy obraz badań neuroobrazowych. Ważne jest również stwierdzenie w badaniu neurologicznym zespołu rzekomopuszkowego, objawów piramidowych. W ocenie neuropsychologicznej istotne może być występowanie cech uszkodzenia podkorowego, takich jak: zmiany w sferze emocjonalno-osobowościowej (apatia lub depresja), spowolnienie procesów myślowych, osłabienie umiejętności posługiwania się posiadaną wiedzą czy zaburzenia funkcji wykonawczych [2, 3].

Przedstawiona wyżej charakterystyka nie wyczerpuje oczywiście zagadnienia diagnostyki różnicowej, która jest tematem na tyle obszernym, że należałoby jej poświęcić oddzielne opracowanie. Autorki starały się jednak podkreślić najistotniej-

sze różnice między opisywanymi zespołami otępiennymi.

Podsumowanie

W wielu publikacjach autorzy alarmują, że na całym świecie obserwuje się stałe wydłużenie przeciętnej długości życia [2, 11]. Zjawisko to powoduje istotny przyrost liczby osób w podeszłym wieku. Choć świadczy to o znaczących osiągnięciach cywilizacyjno-społecznych, to wiąże się także z pewnymi wyzwaniem. Jednym z nich jest zapewnienie osobom starszym odpowiedniej diagnostyki oraz opieki medycznej i psychologicznej. Jak starano się ukazać w niniejszym opracowaniu, z wiekiem zwiększa się zapadalność na choroby przebiegające z otępieniem. Ich właściwe rozpoznanie nie jest możliwe bez pełnych badań neuropsychologicznych, które umożliwiają odróżnienie naturalnych oznak starzenia się mózgu i systemu poznawczego od objawów wywołanych chorobą. W praktyce lekarskiej często stosuje się krótkie metody przesiewowe w celu wykrycia otępienia, takie jak *Mini Mental Status Examination* (MMSE) czy Test Zegara. Nie pozwalają one jednak na diagnostykę różnicową otępienia i w żadnym przypadku nie mogą zastąpić dokładnego i ukierunkowanego na funkcje poznawcze badania neuropsychologicznego.

Zaprezentowany w tej pracy przegląd badań dotyczących charakterystyki neuropsychologicznej wybranych zespołów otępiennych ukazuje obraz zmian poznawczych specyficznych dla każdego z nich. Diagnostyka różnicowa otępień, zwłaszcza w ich początkowych etapach, jest zagadnieniem trudnym i złożonym. W praktyce klinicznej pożądane jest natomiast jak najszybsze i najbardziej precyzyjne określenie trudności poznawczych badanej osoby i powiązanie ich z funkcjonowaniem neurologicznym. Daje to podstawę do prognozowania zmian funkcji poznawczych, ich tempa i kierunku, oraz ewentualnego wdrożenia właściwej formy leczenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Jodzio K., Nyka W. Diagnostyka i leczenie zespołów otępiennych. Stand. Med. 2004; 1: 400–404.
2. Leszek J. (red.). Choroby otępienne. Teoria i praktyka. Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2011.
3. Jodzio K. Afazja pierwotna postępująca. Wydawnictwo UG, Gdańsk 1999.
4. Golomb J., Kluger A., Garrard P., Ferris S. Clinician's manual on mild cognitive impairment. Science Press, London 2001.
5. Łuczywek E. Zaburzenia aktywności poznawczej osób w późnym wieku. Problemy demencji. W: Herzyk A., Kądziaława D. (red.). Zaburzenia w funkcjonowaniu człowieka z perspektywy neuropsychologii klinicznej. Wydawnictwo UMCS, Lublin 1996: 111–149.

6. Laakonen M.L. How do elderly spouse care givers of people with Alzheimer's disease experience the disclosure of dementia diagnosis and subsequent care? *J. Med. Ethics* 2008; 34: 427–430.
7. Draper P., Blockheurst H. The impact of stroke on the well-being of the patient's spouse: an exploratory study. *J. Clin. Nurs.* 2007; 16: 264–271.
8. Chertkov H., Massoud F., Nasreddine Z. i wsp. Diagnosis and treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia. *CMAJ* 2008; 178: 1273–1285.
9. Rembowski J. Psychologiczne problemy starzenia się człowieka. PWN, Warszawa 1984.
10. Marciniak P. Funkcjonowanie intelektualne w okresie starości. *Gerontol. Pol.* 2007; 15: 69–75.
11. Jodzio K. Diagnostyka neuropsychologiczna w praktyce klinicznej. Difin, Warszawa, 2011.
12. Nęcka E. Wewnątrzosobnicza zmienność inteligencji. W: Ossowski R., Trempała J. (red.). Zmieniający się człowiek w zmieniającym się świecie. Kolokwia psychologiczne. Tom 11. Wydawnictwo Instytutu Psychologii, Warszawa 2003: 98–108.
13. Sternberg R.J. Psychologia poznawcza. WSiP, Warszawa 2001.
14. Radziwiłowicz W. Organizacja funkcjonalna procesów poznawczych w otępieniu, depresji i starzeniu się. *Czasopismo Psychologiczne* 2001; 7: 185–200.
15. Trempała J. Rozwój poznawczy. W: Harwas-Napierała B., Trempała J. (red.). Psychologia rozwoju człowieka. Tom 3. PWN, Warszawa 2003: 13–44.
16. Staś-Romanowska M. Późna dorosłość. Wiek starzenia się. W: Harwas-Napierała B., Trempała J. (red.). Psychologia rozwoju człowieka. Tom 2. PWN, Warszawa 2001: 263–292.
17. Bee H. Psychologia rozwoju człowieka. Wydawnictwo Zysk i Spółka, Poznań 2004.
18. Nęcka E. Inteligencja. Geneza, struktura, funkcje. GWP, Gdańsk 2003.
19. Kidd P.M. Alzheimer's Disease, Amnesic mild cognitive impairment, and age-associated memory impairment: current understanding and progress toward integrative prevention alternative. *Med. Rev.* 2008; 13: 85–115.
20. Petersen R.C., Doody R., Kurz A. i wsp. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.* 2001; 58: 1985–1992.
21. Libon D.J., Xie S.X., Eppig J. i wsp. The heterogeneity of mild cognitive impairment: a neuropsychological analysis. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2010; 16: 84–93.
22. Zhou A., Jia J. Different cognitive profiles between mild cognitive impairment due to cerebral small vessel disease and mild cognitive impairment of Alzheimer's disease origin. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2009; 15: 898–905.
23. Nordlung A., Rolstad S., Hellstrom P., Sjogren M., Hansen S., Wallin A. The Goteborg MCI study: mild cognitive impairment is a heterogeneous condition. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76: 1485–1490.
24. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol.* 1999; 56: 303–308.
25. DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2003; 2: 15–21.
26. Lyketsos C.G., Lopez O., Jones B., Fitzpatrick A.L., Breitner J., DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the Cardiovascular Health Study. *JAMA* 2002; 288: 1475–1483.
27. Mungas D., Beckett L., Harvey D. i wsp. Heterogeneity of cognitive trajectories in diverse older persons. *Psychol. Aging* 2010; 25: 606–619.
28. Saito Y., Murayama S. Neuropathology of mild cognitive impairment. *Neuropathology* 2007; 27: 578–584.
29. Barnes L.L., Wilson R.S., Li Y., Gilley D.W., Bennett D.A., Evans D.A. Change in cognitive function in Alzheimer's disease in African-American and white persons. *Neuroepidemiology* 2006; 26: 16–22.
30. Scarmeas N., Albert S.M., Manly J.J., Stern Y. Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006; 77: 308–316.
31. Stern Y., Albert S., Tang M.X., Tsai W.Y. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology* 1999; 53: 1942–1947.
32. Mitchell A.J., Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia: meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr. Scand.* 2009; 119: 252–265.
33. Mungas D., Harvey D., Reed B.R. i wsp. Longitudinal volumetric MRI change and rate of cognitive decline. *Neurology* 2005; 65: 565–571.
34. Rabin L.A., Pare N., Saykin A.J. i wsp. Differential Memory Test Sensitivity for diagnosing amnesic mild cognitive impairment and predicting conversion to Alzheimer's disease. *Aging Neuropsychol. Cognit.* 2009; 16: 357–376.
35. Arnaiz E., Blomberg M., Fernaeus S., Wahlund L., Winblad B., Almkvist O. Psychometric discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Alzheimer's Report* 2000; 2: 97–104.
36. Józwiak A. Otępienie w wieku starszym. *Geriatria* 2008; 2: 237–246.
37. Neary D., Snowden J., Gustafson L. i wsp. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546–1554.
38. Knopman D.S., Ritchie K., Polge C., Alafsoff I., Soininen H. Alzheimer's disease, W: Qizilbach N., Schneider L.S., Chui H. i wsp. (red.). Evidence-based dementia practice. Blackwell Science Ltd., Philadelphia 2002: 228–259.
39. Kertesz A., Martinez-Lange P., Davidson W., Munoz D.G. The corticobasal degeneration syndrome overlaps progressive aphasia and frontotemporal dementia. *Neurology* 2000; 55: 1368–1375.
40. Hodges J.R. Frontotemporal dementia (Pick's disease): clinical features and assessment. *Neurology*. 2001; 56 (11 suppl. 4): S6–S10. Review.
41. Knopman D.S., DeKosky S.T., Cummings J.L. i wsp. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review): Rapport of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143–1153.
42. Lindau M., Almkvist O., Kushi J. i wsp. First symptoms: frontotemporal dementia versus Alzheimer's disease. *Dementia Geriatr. Cogn. Disord.* 2000; 11: 286–293.
43. Cummings J.L., Mega M.S. Neuropsychiatria. Wydawnictwo Medyczne Urban i Partner, Wrocław 2005.
44. Sławek J. Otępienie w zespołach pozapiramidowych. *Pol. Przegl. Neurol.* 2008; 4: 129–139.
45. Sobów T. Otępienie w chorobie Parkinsona i innych synukleiniopatiach: postępy w diagnostyce i terapii. W: Leszek J. (red.). Choroby otępienne. Teoria i praktyka. Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2011.
46. Mathias J.L., Burke J. Cognitive functioning in Alzheimer's and vascular dementia: a meta-analysis. *Neuropsychology* 2009; 23: 411–423.
47. Kłoszewska I. Choroba Alzheimera i otępienie naczyniopochodne — jak rozległe jest pogranicze? W: Leszek J. (red.). Choroby otępienne. Teoria i praktyka. Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2011.
48. McKeith I., Cummings J. Behavioural changes and psychological symptoms in dementia disorders. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 735–742.
49. Barcikowska M., Bratosiewicz-Wąsik J., Bogucki A., Liberski P.P. Zespoły otępienne W: Kozubski W., Liberski P. (red.). Choroby układu nerwowego. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004.
50. Barcikowska M. Choroba Alzheimera W: Barcikowska M., Bień B., Bidzan L. i wsp. (red.). Rozpoznanie i leczenie otępień. IGERO. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006: 34–52.
51. Almkvist O., Bäckman L. Detection and staging of early clinical dementia. *Acta Neurol. Scand.* 1999; 88: 10–15.
52. Looi J.C., Sachdev P.S. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology* 1999; 53: 670–678.